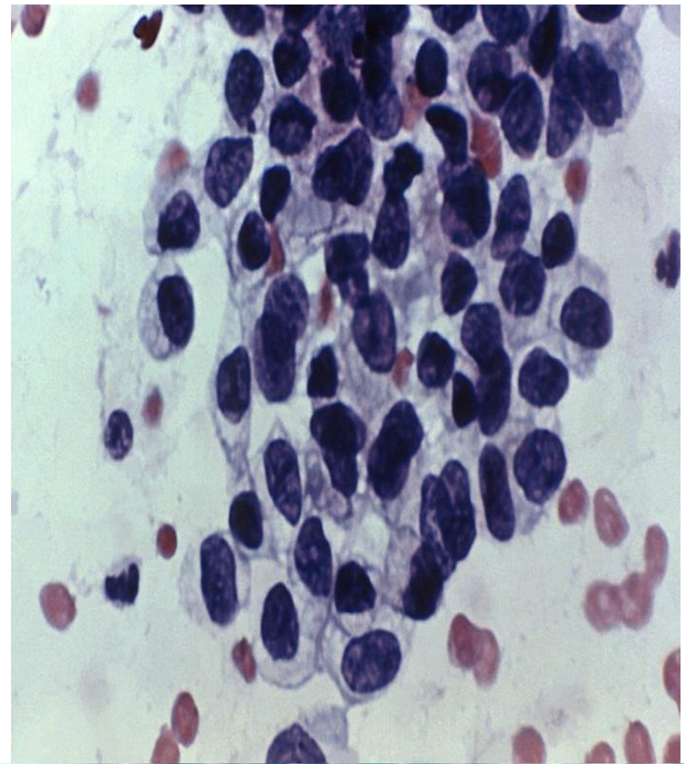
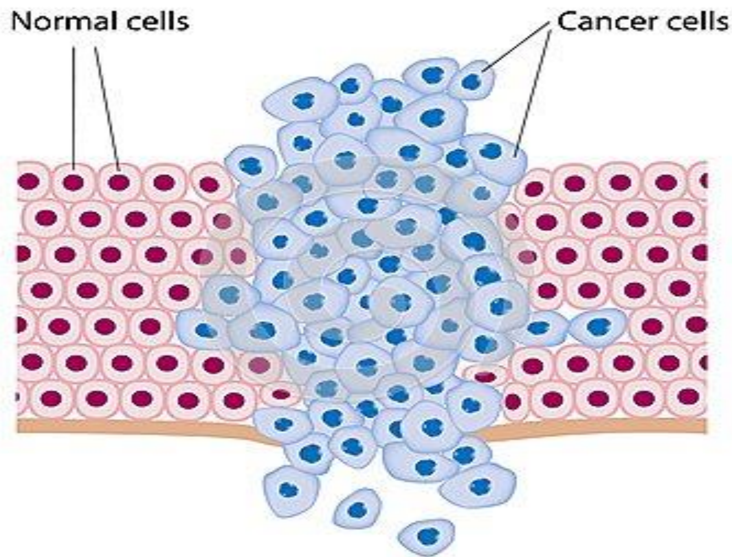
Introduction à la cellule cancéreuse

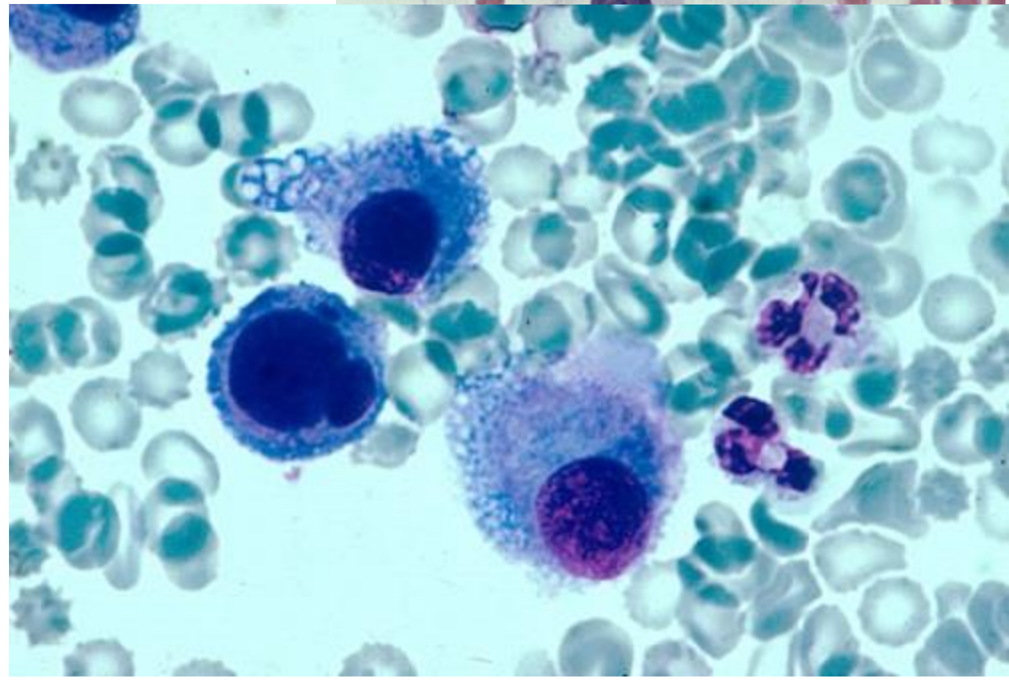
1ére Année médecine

Cytologie

Dr BERROUKECHE. F







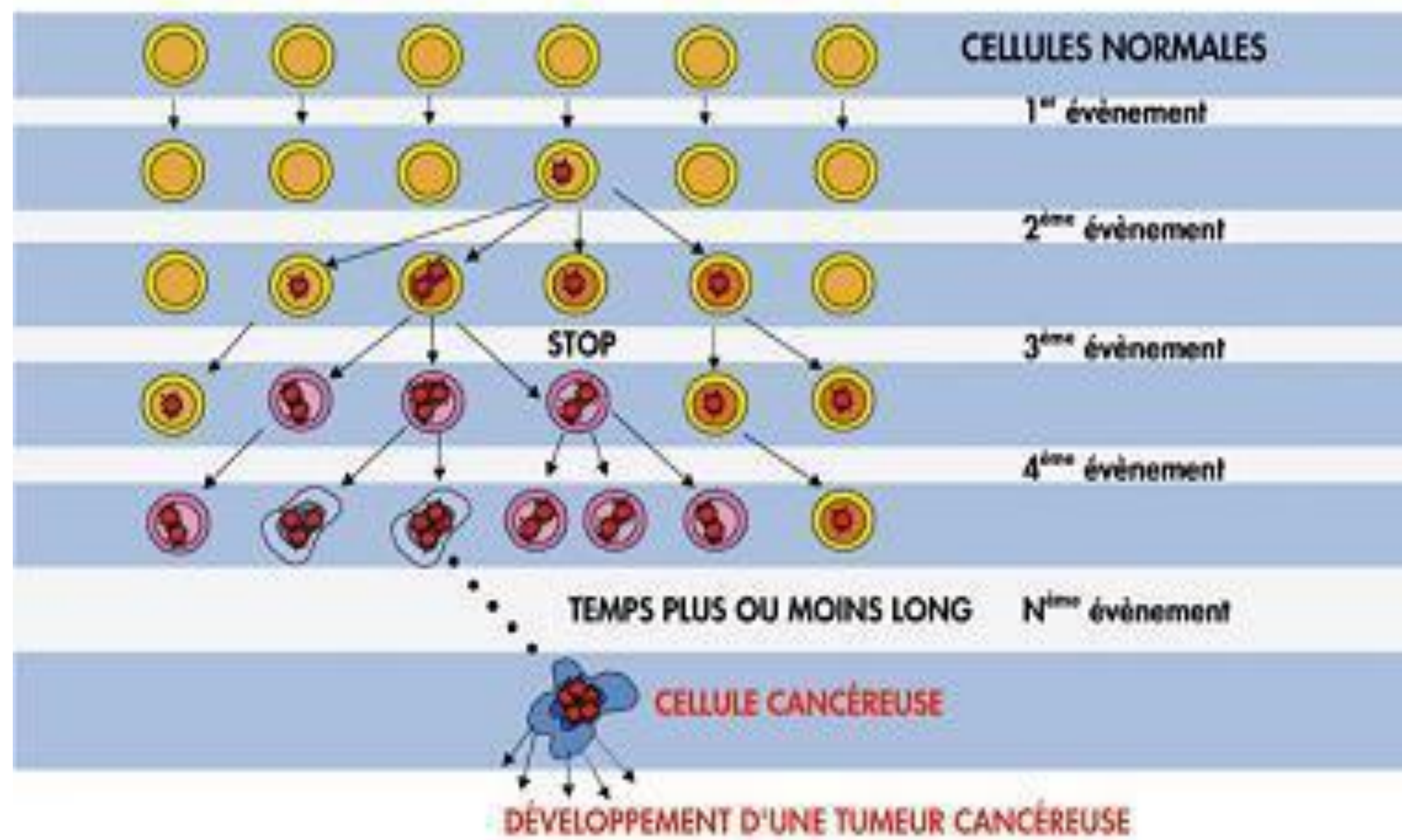
Introduction

L'organisme humain est constitué de 10 000 milliards de cellules et chaque jour il y a environ 1 milliards de cellule qui sont renouvelées par division cellulaire. Evidemment, des erreurs peuvent survenir pendant la formation des nouvelles cellules.

Et lorsque ces erreurs mitotique surviennent pendant les premières divisions cellulaires d'un zygote, ces erreurs peuvent provoquer des conséquences très néfastes.

Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. Et cette accumulation est à l'origine du cancer. On considère qu'il faut une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse



Introduction

- Les effets de ces anomalies dépend de la nature de l’erreur. Parfois, ces anomalies causent aucune conséquence, d’autre fois, ces anomalies peuvent également causer la mort de l’organisme (apoptose) ou encore induire une tumeur.

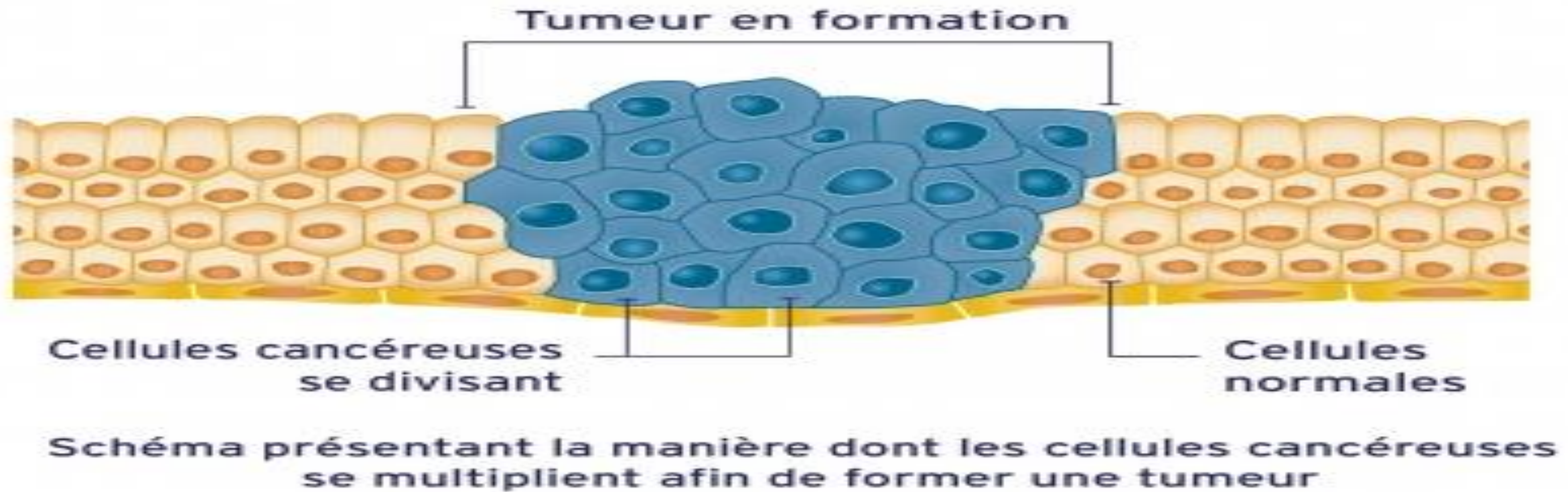
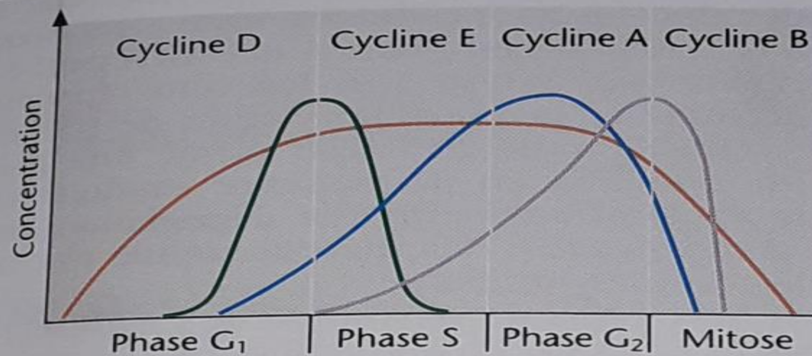


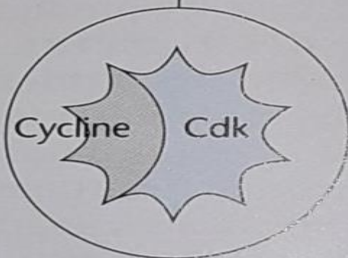
Schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient afin de former une tumeur

- Pour éviter ces erreurs de nombreux points de contrôle, particulièrement à la fin G1 ou G2, bloquent le déroulement du cycle lorsqu’une anomalie est détectée. Ces points de contrôle déclenchent une action de correction de ces erreurs ou l’ apoptose.

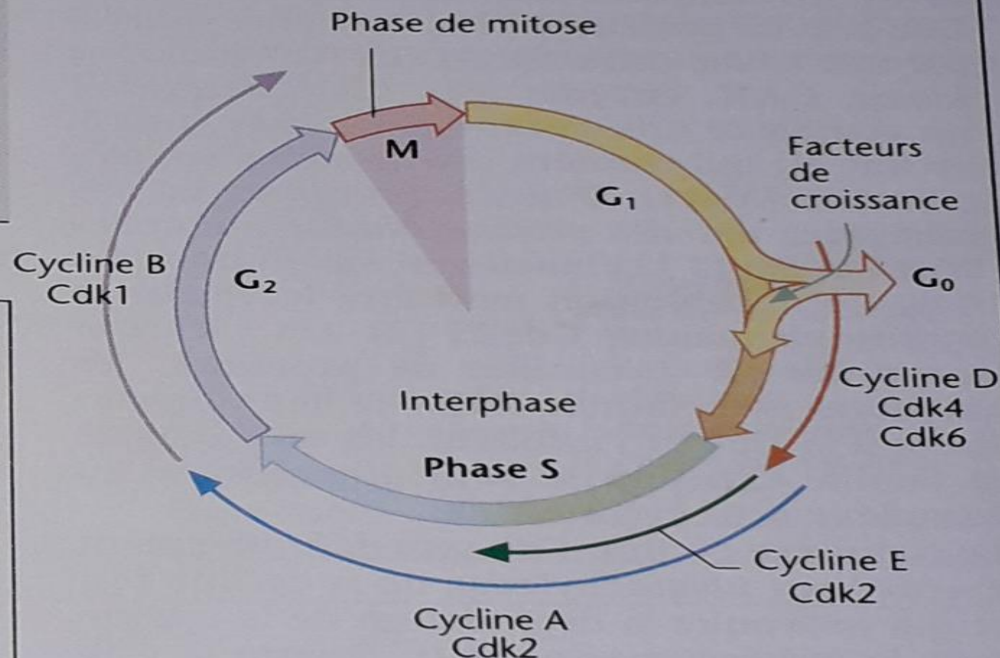
B. Contrôle du cycle cellulaire



Complexe Cycline-Cdk

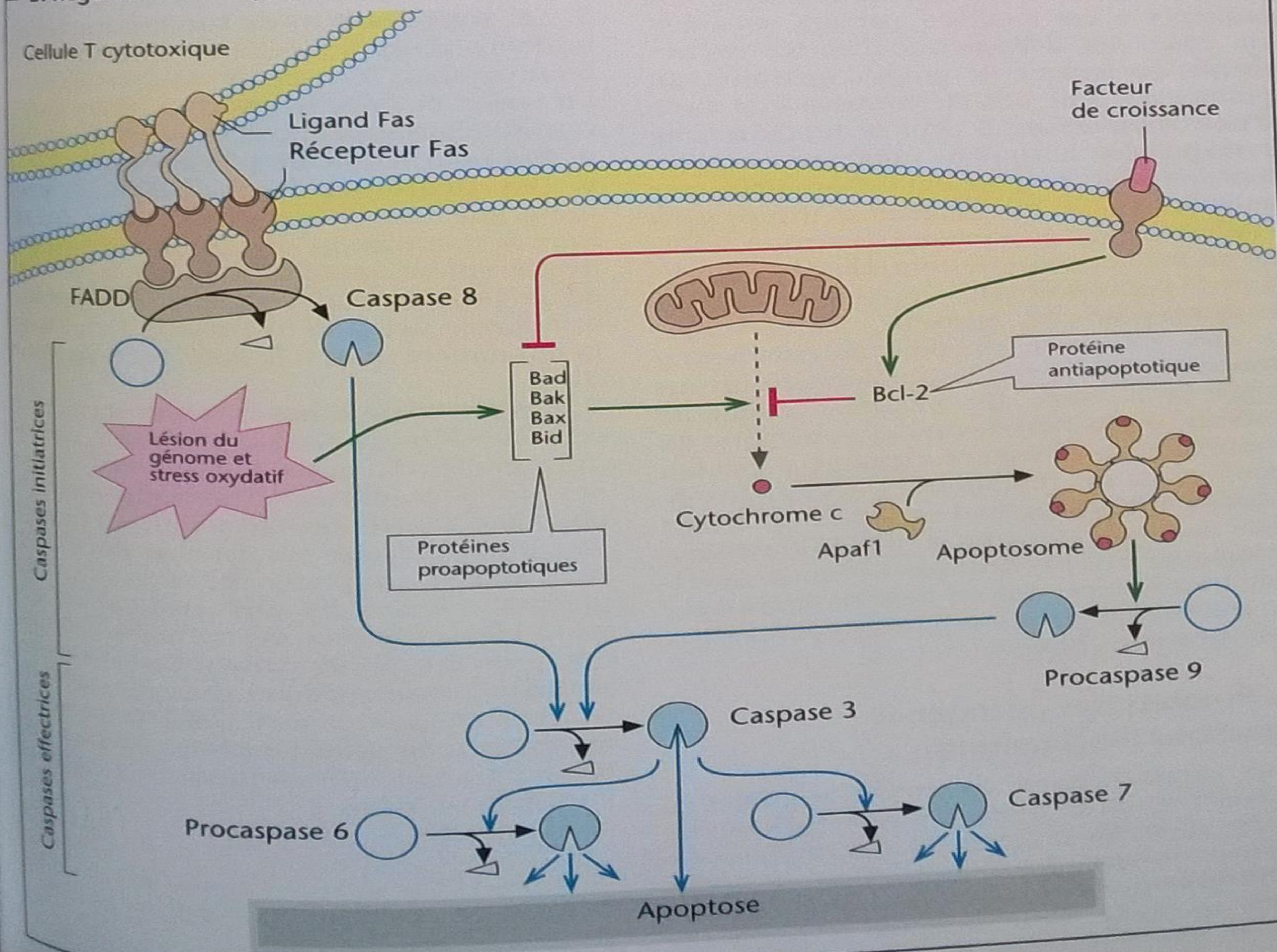


Cycline A	Cdk1
Cycline B	Cdk2
Cycline C	Cdk3
Cycline D	Cdk4
Cycline E	Cdk5
	Cdk6
Concentration variable	Présence constante



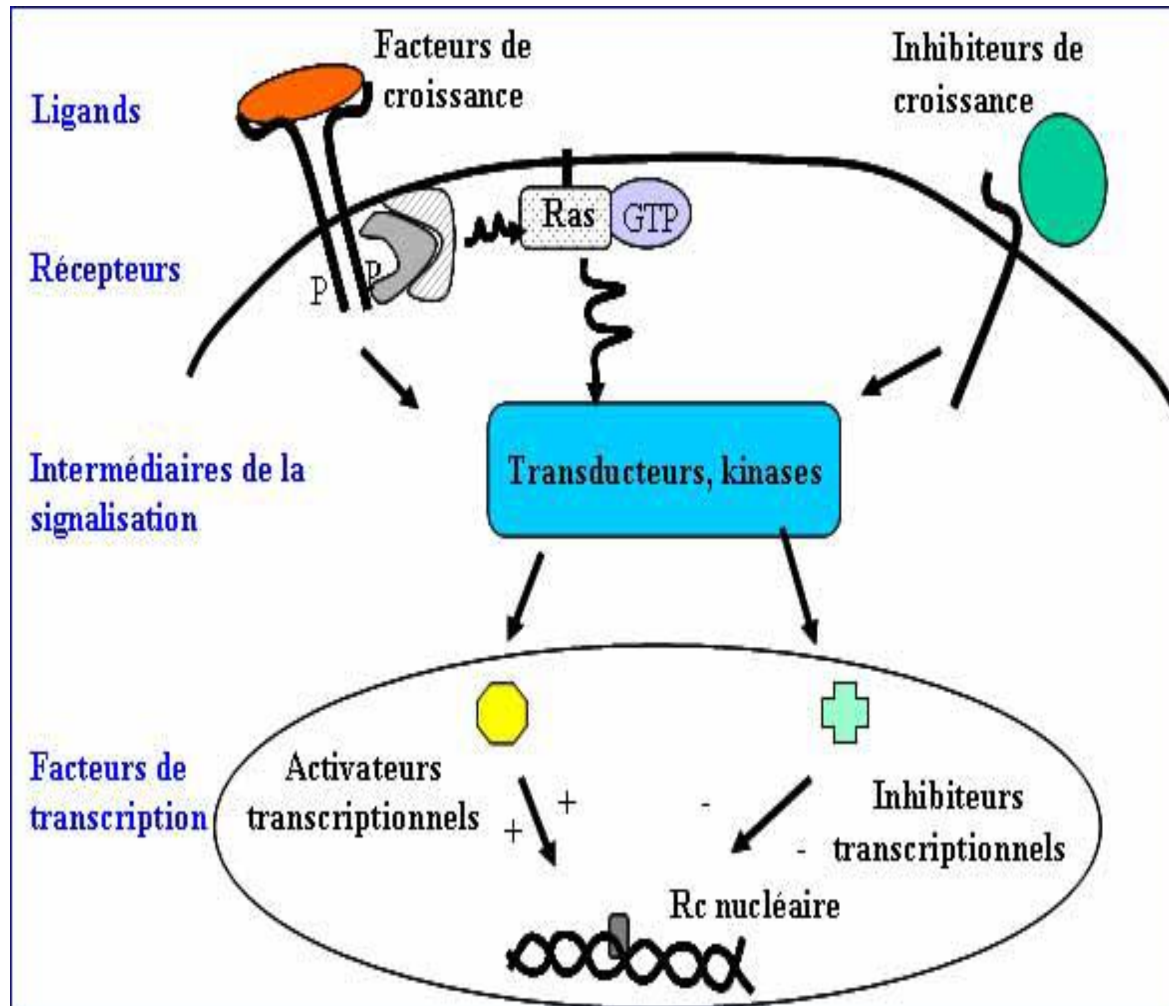
Phase du cycle cellulaire	Cdk	Famille de cycline	Substrat du complexe cycline-Cdk
G_1	Cdk4 Cdk6	Cycline D	Protéine Rb
G_1/S	Cdk2	Cycline E	Protéine Rb, enzymes impliquées dans la modification des histones, la réplication de l'ADN, la réparation de l'ADN, la maturation du centrosome
S	Cdk2 Cdk1	Cycline A	Facteurs de transcription, enzymes impliquées dans la modification des histones, la réplication de l'ADN, la réparation de l'ADN et la maturation du centrosome
M	Cdk1	Cycline B	Histones, lamines, protéines du complexe du pore nucléaire, de l'appareil de Golgi, de la réplication de l'ADN et de la traduction, protéines liant les microtubules

B. Régulation de l'apoptose



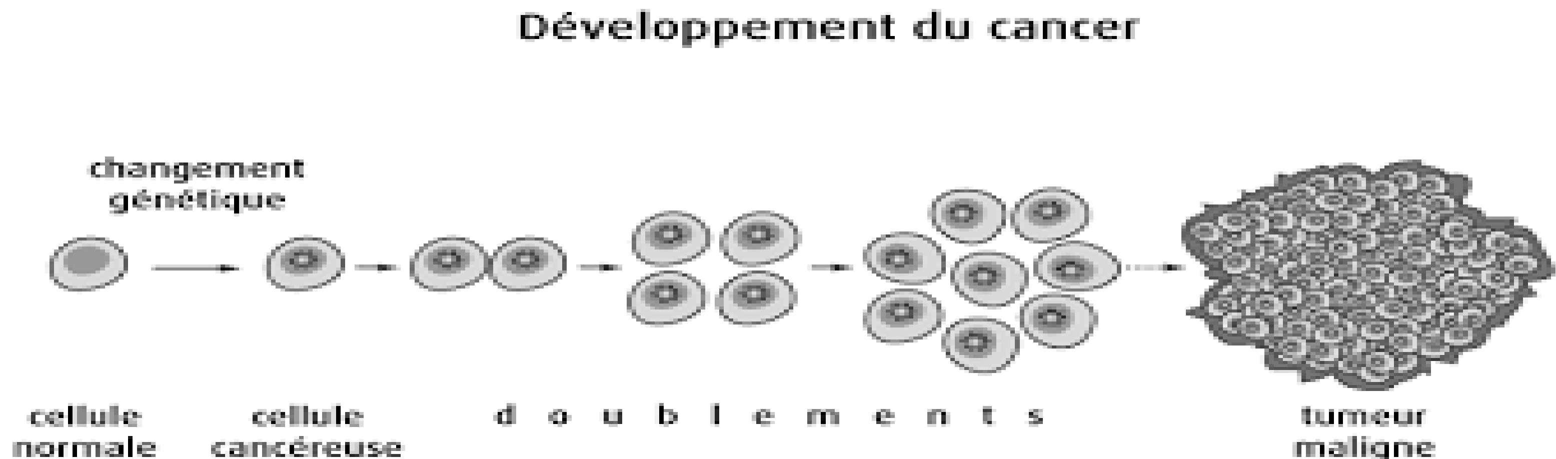
Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par l'**envahissement progressif** de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues **peu sensibles** ou **insensibles** aux mécanismes **d'homéostasie tissulaire** et ayant acquis une capacité de **prolifération indéfinie** (immortalisation).



Introduction

La transformation d’une cellule normale en cellule cancéreuse est due à une **succession d’anomalies génétiques** qui se transmettent ensuite aux cellules filles.



B. Transformation

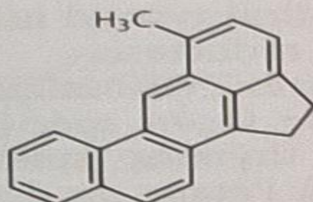
Cellule normale

Caractéristiques :
différenciée
division inhibée
forme définie

Inducteurs de tumeur

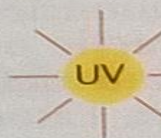
Virus





Agents cancérigènes

Processus physique

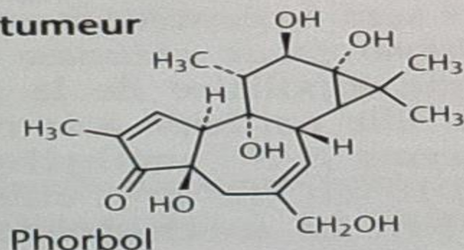




① **Initiation de la tumeur**
Altération génétique

Promoteurs de tumeur

Par ex. :
esters de phorbol
hormones



Phorbol

② **Promotion de la tumeur**
Essentiellement multiplication

Cellule tumorale

Caractéristiques :
dédifférenciée
division non inhibée
surface modifiée
altérations du cyto-squelette et du noyau

Exemples de marqueurs tumoraux

Antigènes associés à une tumeur	
CEA	Antigène carcino-embryonnaire
AFP	α-fœtoprotéine
Hormone	Calcitonine ACTH
Enzyme	Phosphatase acide

③ **Progression tumorale**
Révélation du caractère malin

Introduction

Ces anomalies induisent **la perte de certains caractères normaux et l'apparition de nouvelles propriétés:**

Modifications du comportement cellulaire

Modifications de la morphologie cellulaire

Anomalies de la cellule cancéreuse

Elle se caractérise par trois anomalies principales:

Anomalies génétiques

Anomalies fonctionnelles

Anomalies morphologiques

1/Anomalies génétiques



Anomalies génétiques

- Anomalies génétiques acquises ou sporadique +++ (somatiques), dues à :
  - Carcinogènes chimiques
  - Virus
  - Radiations …
- Anomalies génétiques héréditaires (germinales): ***prédisposition***

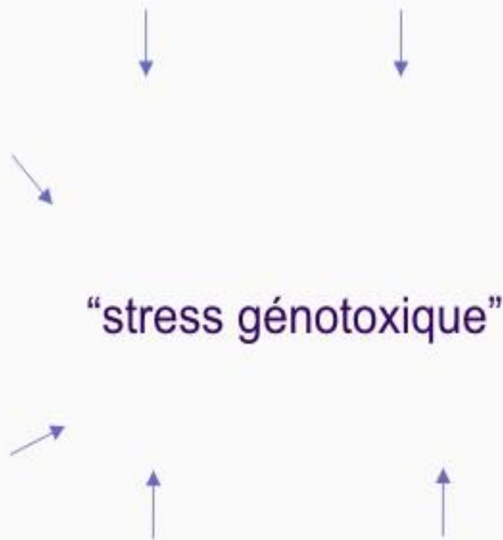
Anomalies génétiques

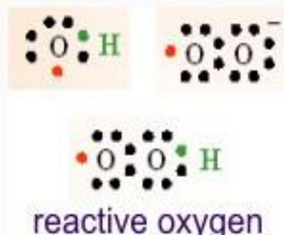












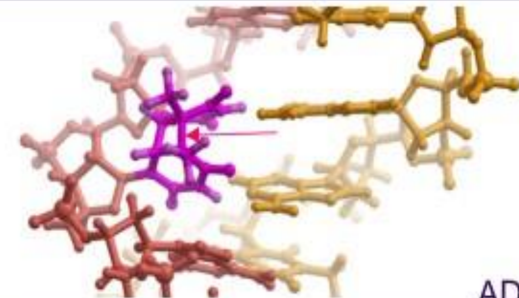


vérification

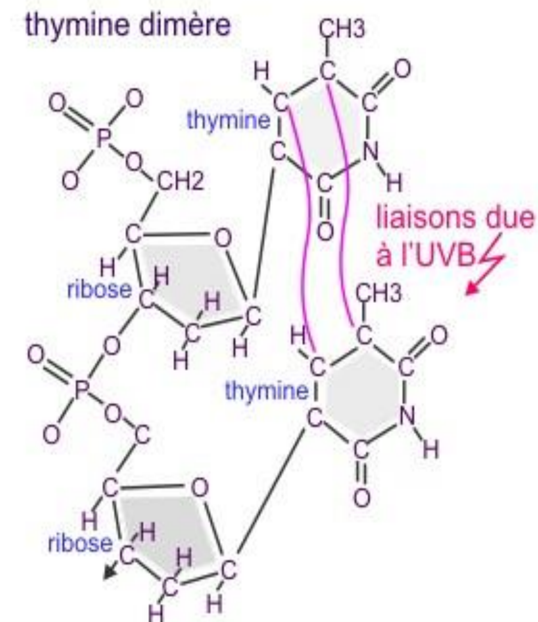
réparation?

suicide?

exemple d'une modifcation de l'ADN induite par l'UVB



"thymine dimer" entry http://www.rcsb.org/ by D. Goodsell.



Anomalies génétiques

- 3 familles de gènes sont impliquées dans le processus de cancérogénèse :
  - Les Proto-oncogènes
  - Les gènes suppresseurs de tumeur
  - Les gènes de réparation de l'ADN
- Ces gènes codent pour des protéines ayant un rôle crucial dans la vie cellulaire (prolifération, différenciation, apoptose, réparation …)

Anomalies génétiques

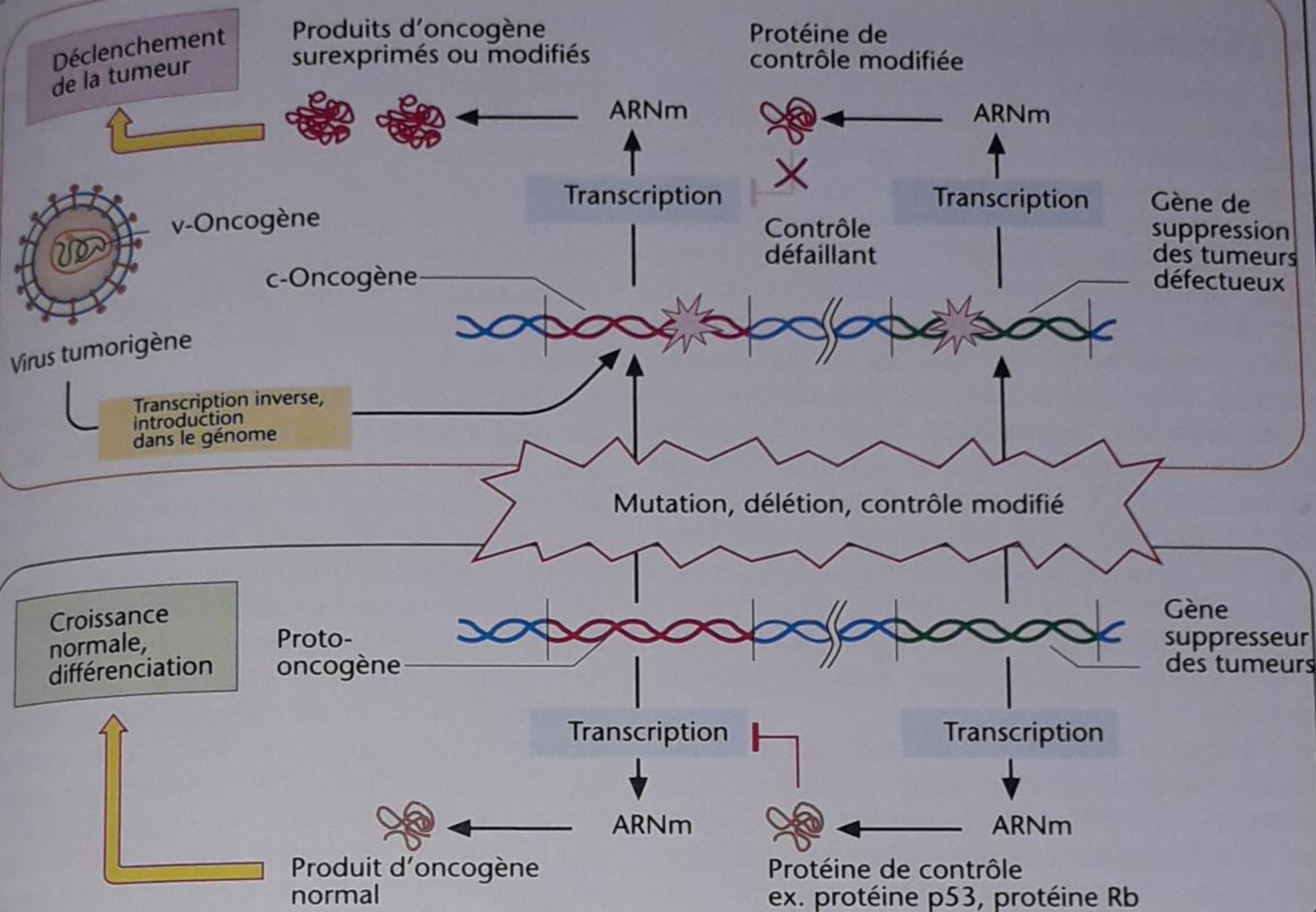
- **Les proto-oncogènes**

Sont des gènes **régulateurs positifs** de la prolifération cellulaire (les «accélérateurs»).

Ils deviennent hyper-actifs et leur modification (en oncogène) **est dominante** car il suffit qu'un des deux **allèles** soit muté.

Actuellement plus de 100 proto-oncogènes ont été identifié . Parmi les plus connus, on trouve les gènes **ras, myc**...

A. Proto-oncogènes : rôles biologiques

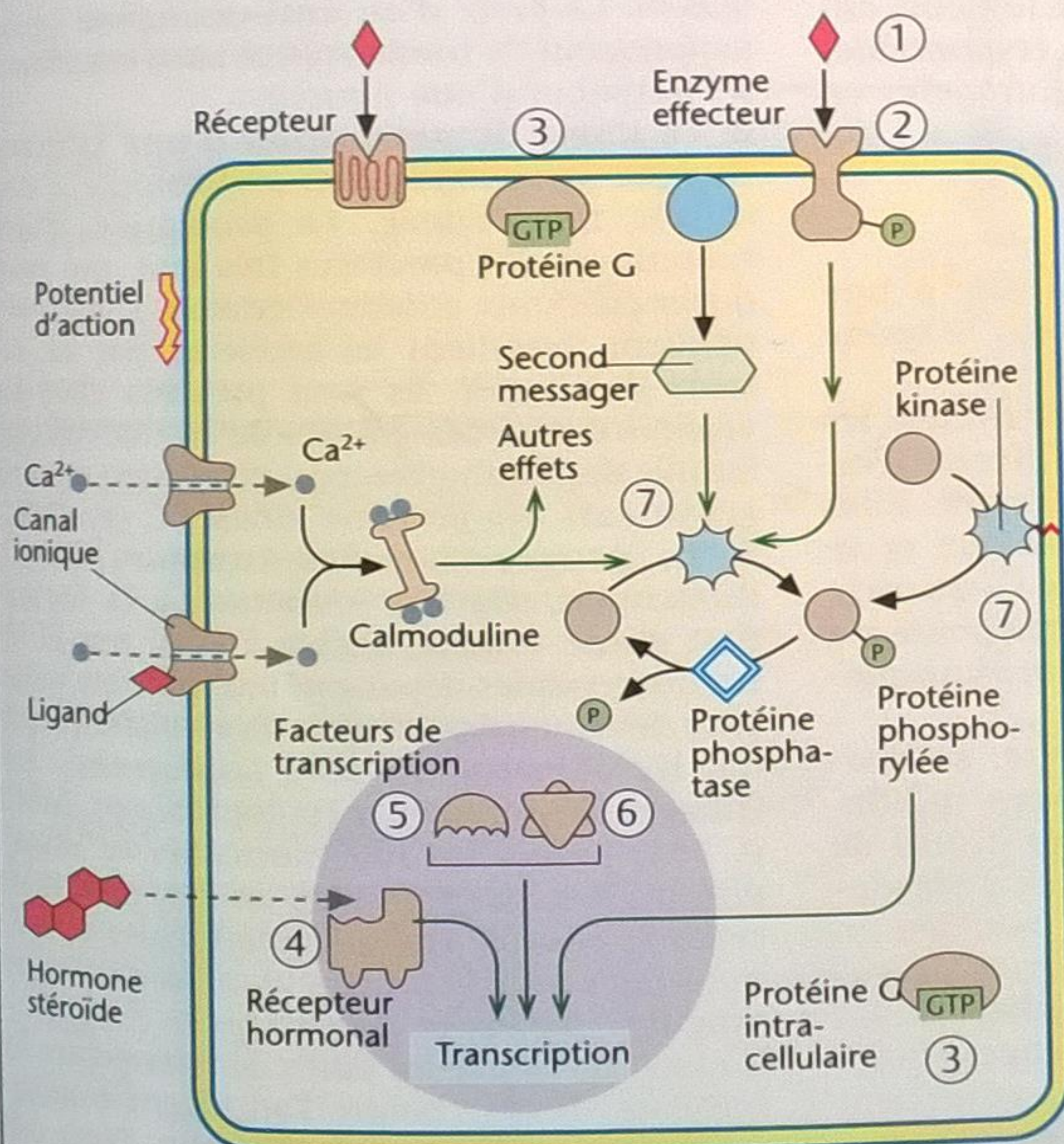


Anomalies génétiques

Les oncogènes

- Sont des formes altérées de gènes normaux : les proto-oncogènes;
- rôle des proto-oncogènes dans le contrôle de la division, la différenciation cellulaires...
- induisent le développement de tumeur s'ils sont remaniés (mutations, translocation) ou surexprimés

B. Produits des oncogènes : fonctions biochimiques



Produits d'oncogènes *(exemples)*

① Ligands *sis, hst, int-2, wnt-1* ◁ Gène

② Récepteurs *fms, trk, trkB, ros, kit, mas, neu, erbB*

③ Protéines liant le GTP *Ha-ras, Ki-ras, N-ras*

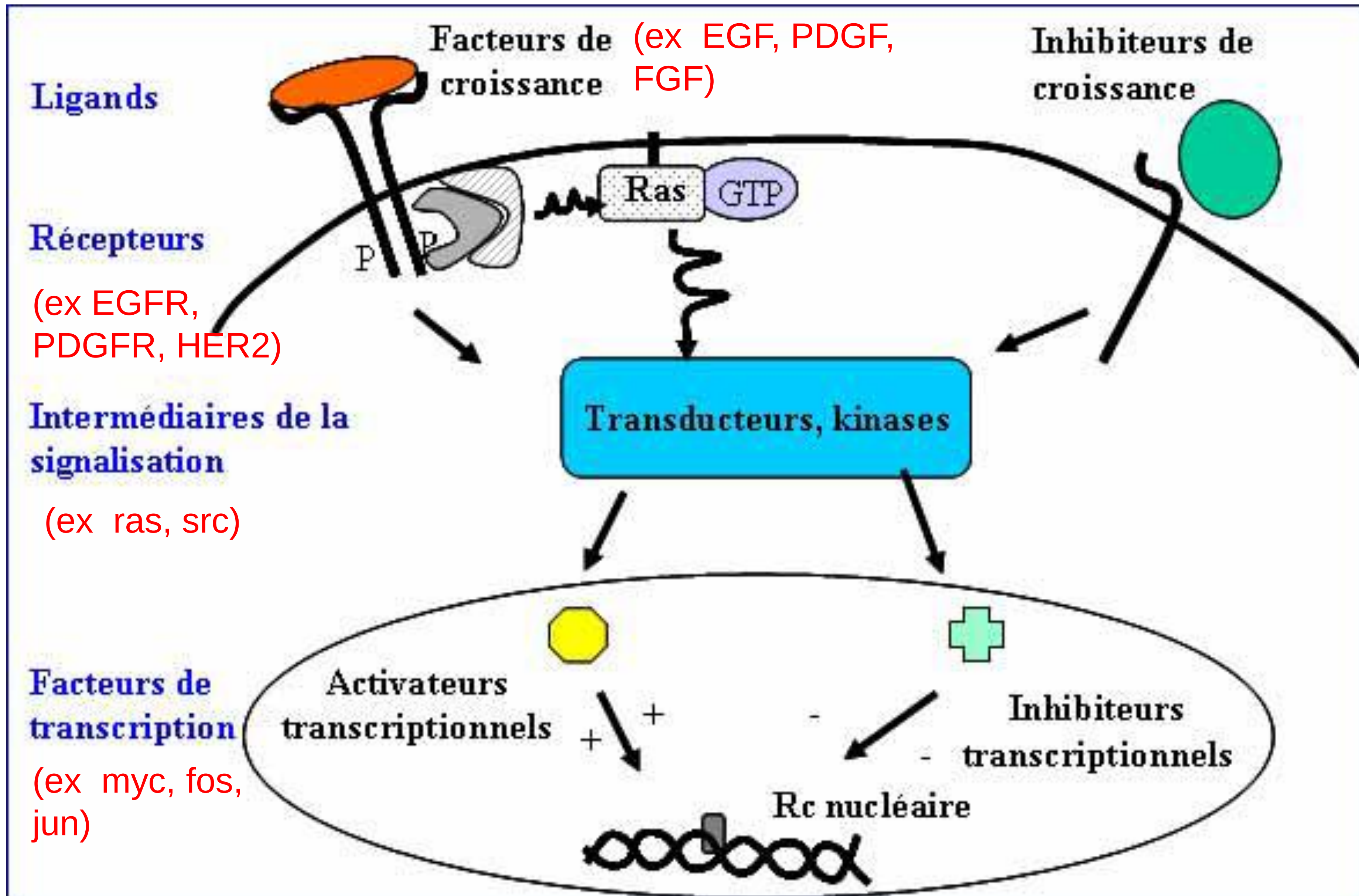
④ Récepteurs des hormones nucléaires *erbA, NGF1-B*

⑤ Suppresseurs nucléaires des tumeurs *Rb, p53,wt1, DCC, APC*

⑥ Protéines liant l'ADN *jun, fos, myc, N-myc, myb, fra1, egr-1, rel*

⑦ Protéine kinases *src, yes, fps, abl, met, mos, raf*

Les proto-oncogènes



Anomalies génétiques

Les gènes suppresseurs de tumeurs

- Sont **des régulateurs négatifs** de la prolifération cellulaire (les «freins»). Ex: protéine p53.
- Son inactivation est l'initiation la plus fréquente de la cancérogenèse, c'est **une mutation de type récessif**.
- L'inactivation d'un anti-oncogène ou l'activation d'un proto-oncogène a des effets similaires sur la prolifération cellulaire et la survenue d'anomalies génétiques.

Anomalies génétiques

- Les gènes suppresseurs de tumeur (anti-oncogènes)
  - gènes inhibiteurs de la croissance cellulaire ou gènes de l'apoptose
  - leur perte de fonction peut induire une tumeur
  - la perte est bi-allélique
  - exemple : perte de fonction de *p53* dans de nombreux cancers, perte de fonction de *Rb* dans le rétinoblastome



Anomalies génétiques

Les **gènes de réparation de l'ADN**

- Il sont capables de détecter et de réparer les lésions de l'ADN qui ont modifié les proto-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur.
- Ces systèmes de réparation sont également inactivés dans les cellules cancéreuses.

Anomalies génétiques

- Mécanismes à l'origine des altérations de ces gènes:
  - mutations ponctuelles, délétions, insertions
  - réarrangements chromosomiques (translocation)
  - délétions chromosomiques
  - amplification génique
  - autres

Autres types d'anomalies

Mécanismes épigénétiques

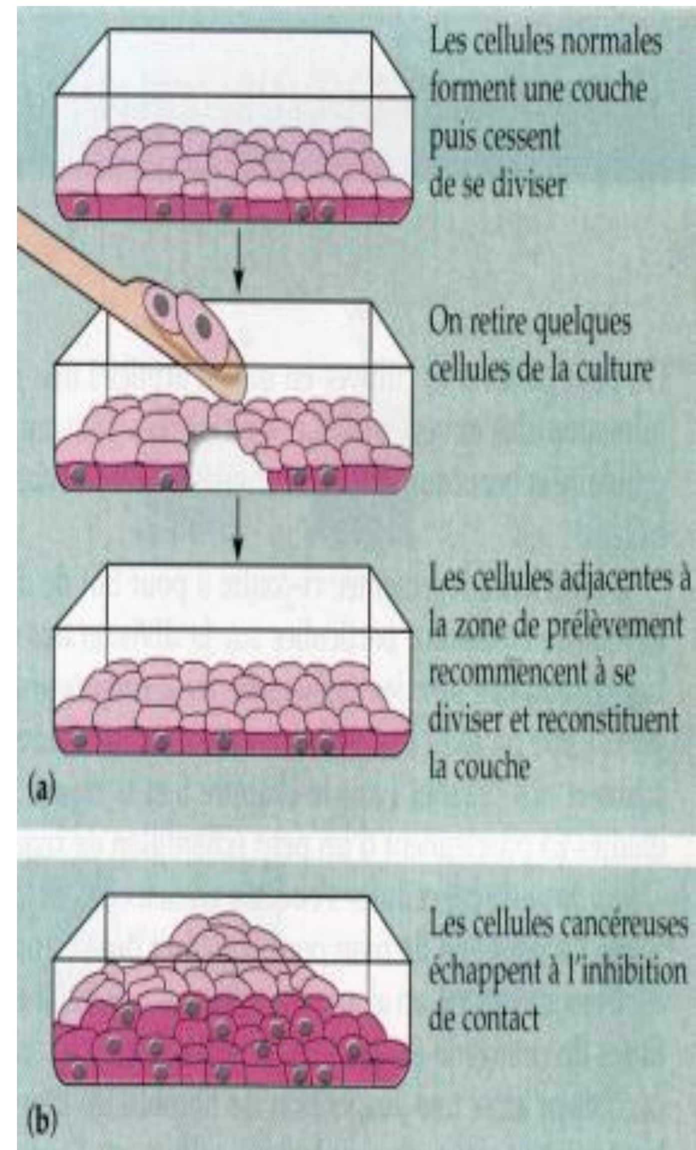
- pas d'altération de l'ADN
- anomalie de méthylation de l'ADN au niveau des séquences régulatrices des gènes
- modifie la quantité d'ARN transcrit;
- Ex : perte d'expression du gène de réparation *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur

2/ Anomalies fonctionnelles



Anomalies fonctionnelles

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement
  - En culture, les cellules cancéreuses ne requièrent que de faibles quantités de facteurs de croissance.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
  - Les cellules cancéreuses s'entassent et forment des amas pluristratifiés : **perte de l'inhibition de contact**

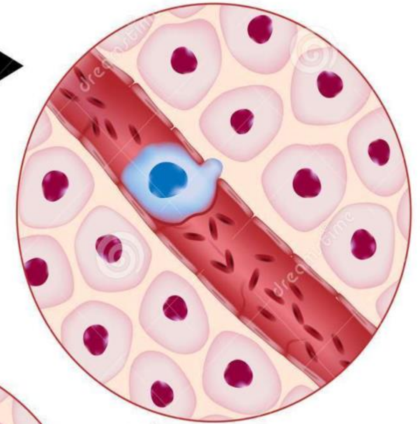


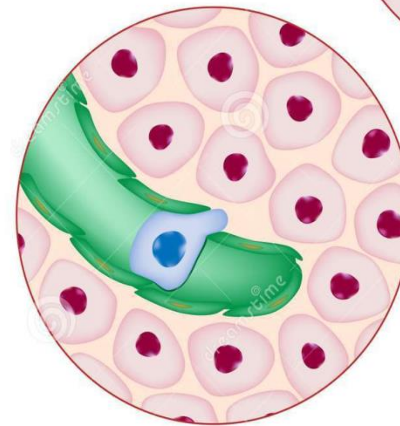
Anomalies fonctionnelles

- Immortalité
  - En culture, les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois, puis elles meurent (senescence).
  - Les cellules cancéreuses prolifèrent de manière illimitée et survivent indéfiniment.

Anomalies fonctionnelles

- Résistance à l’apoptose;
- Capacité à induire l’angiogénèse;
- Capacité d’invasion tissulaire et de diffusion métastatique;

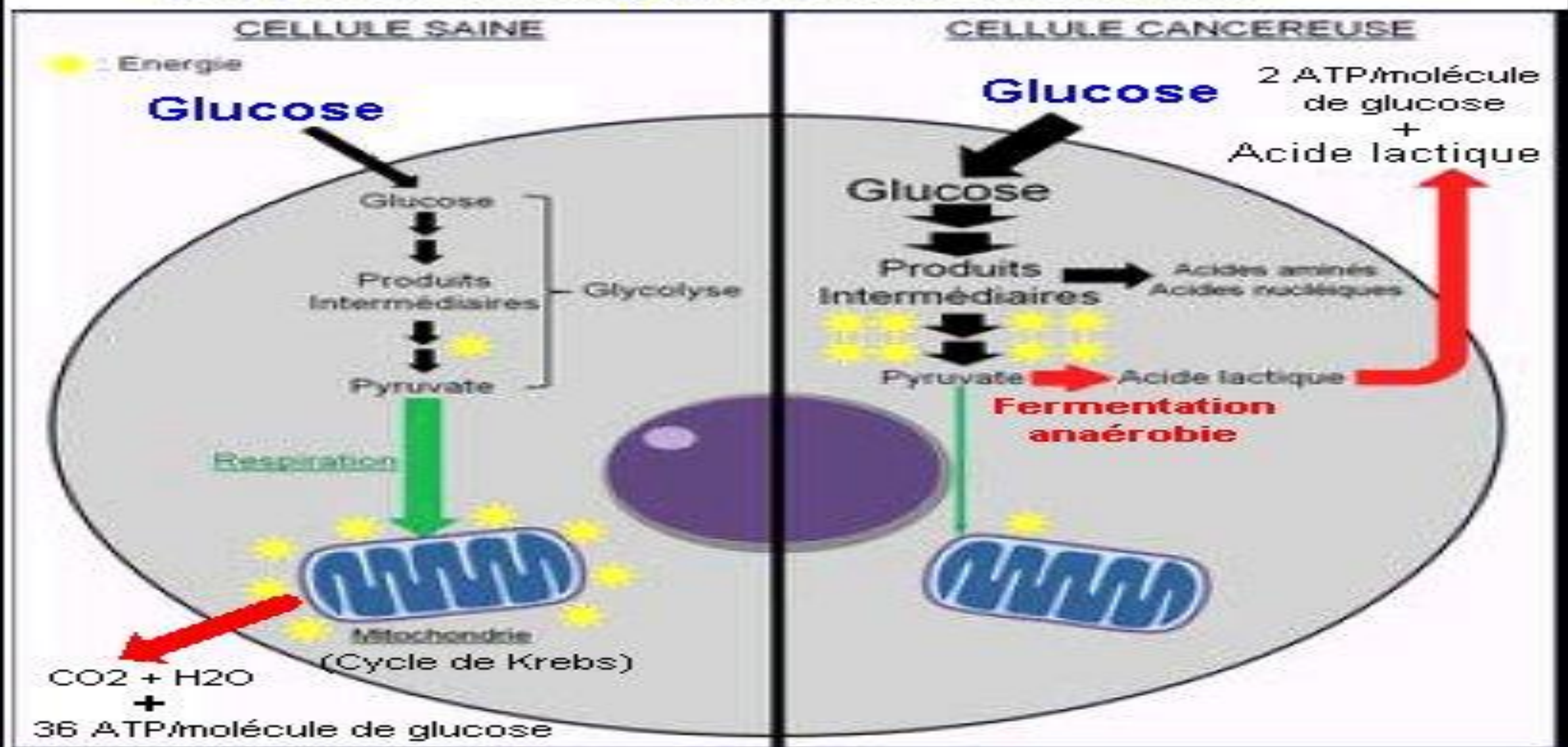






Paradoxalement, les cellules cancéreuses utilisent le métabolisme qui leur rapporte moins d'énergie c'est à dire la fermenation anaérobie qui fournit 2 ATP par molécule de glucose alors que la voie aérobie des mitochondries fournit 36 ATP par molécule de glucose.

Elles n'utilisent pas les mitochondries



En situation saine, la cellule puise son énergie en orientant son métabolisme vers la respiration.

(Oxydation dans les mitochondries)

En situation cancéreuse, le métabolisme est orienté majoritairement **vers la fermentation anaérobie (sans les mitochondries)**

3/ Anomalies morphologiques



Anomalies morphologiques

- Conséquences des anomalies moléculaires.

- Critère majeur de base du diagnostic anatomo-cytologie pathologique.

Anomalies morphologiques

- Anomalies du noyau
- Anomalies du cytoplasme

Attention :

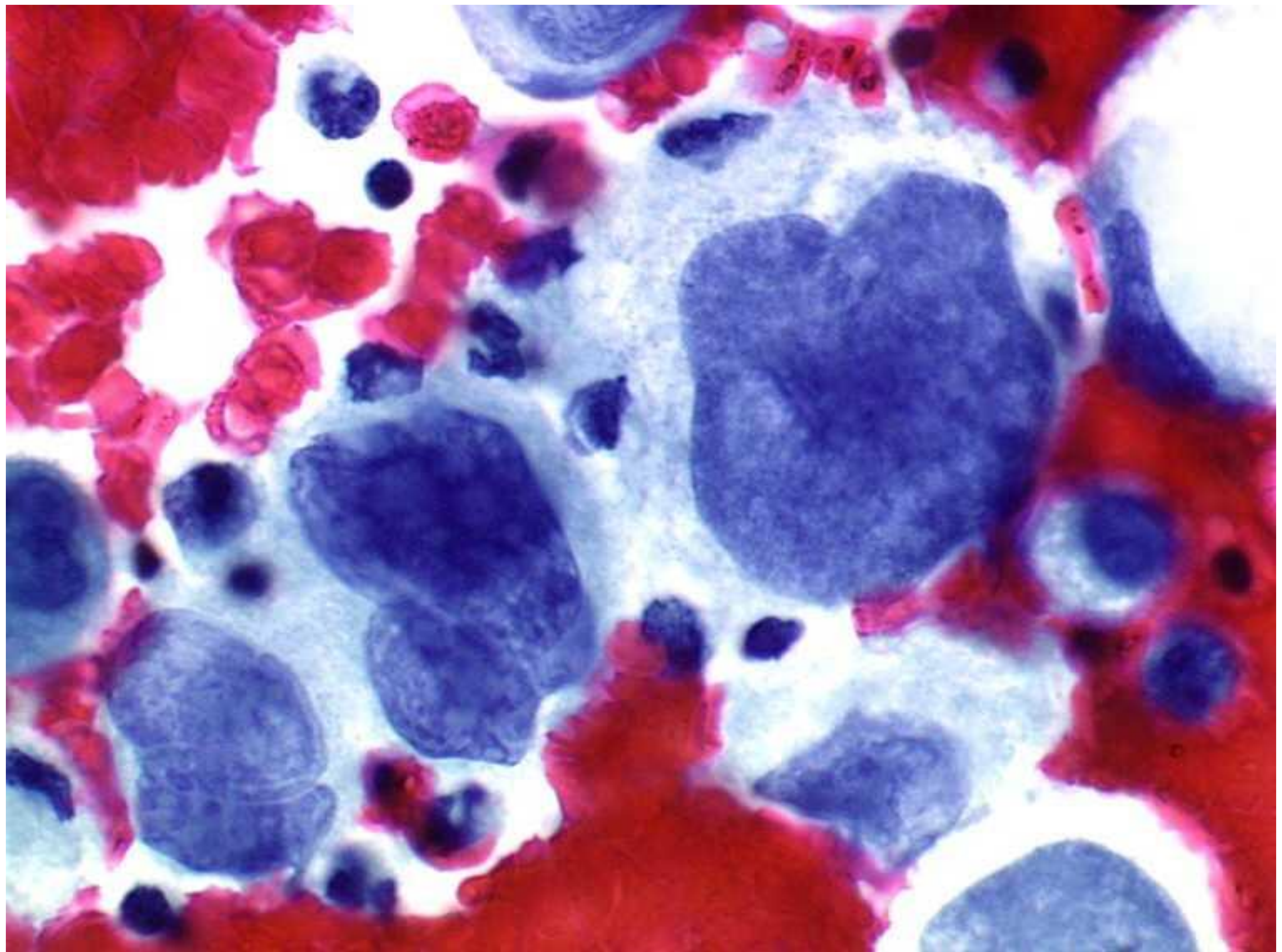
Le diagnostic cytologique de cancer est basé sur un ensemble d'anomalies.

Anomalies morphologiques

Bénin vs malin: les critères cytologiques de malignité?

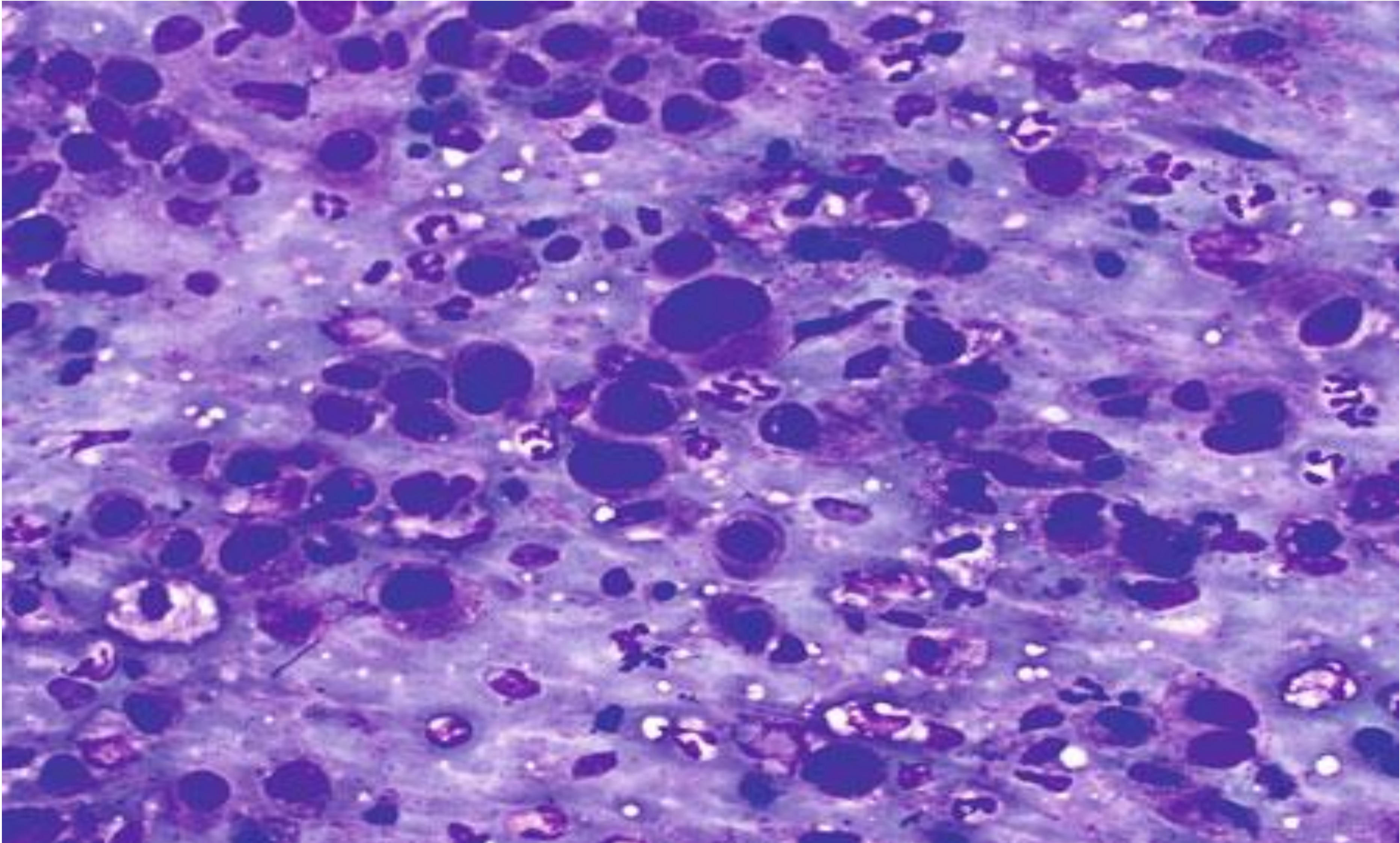
Anomalies morphologiques nucléaires	**Anomalies morphologiques cytoplasmiques**
-Anisocaryose -Contour nucléaires irréguliers -Ratio N/C élevé -Mitoses nombreuses et anormales -Chromatine agglomérée, épaisse hétérogène ou trop colorée -Empilement nucléaire - Nucléole proéminant	- Anisocytose - Entassement cellulaire -cytoplasme réduit -Limites cytoplasmique peu nettes

Normal	Cancer	
		Large, variably shaped nuclei
		Many dividing cells; Disorganized arrangement
		Variation in size and shape
		Loss of normal features

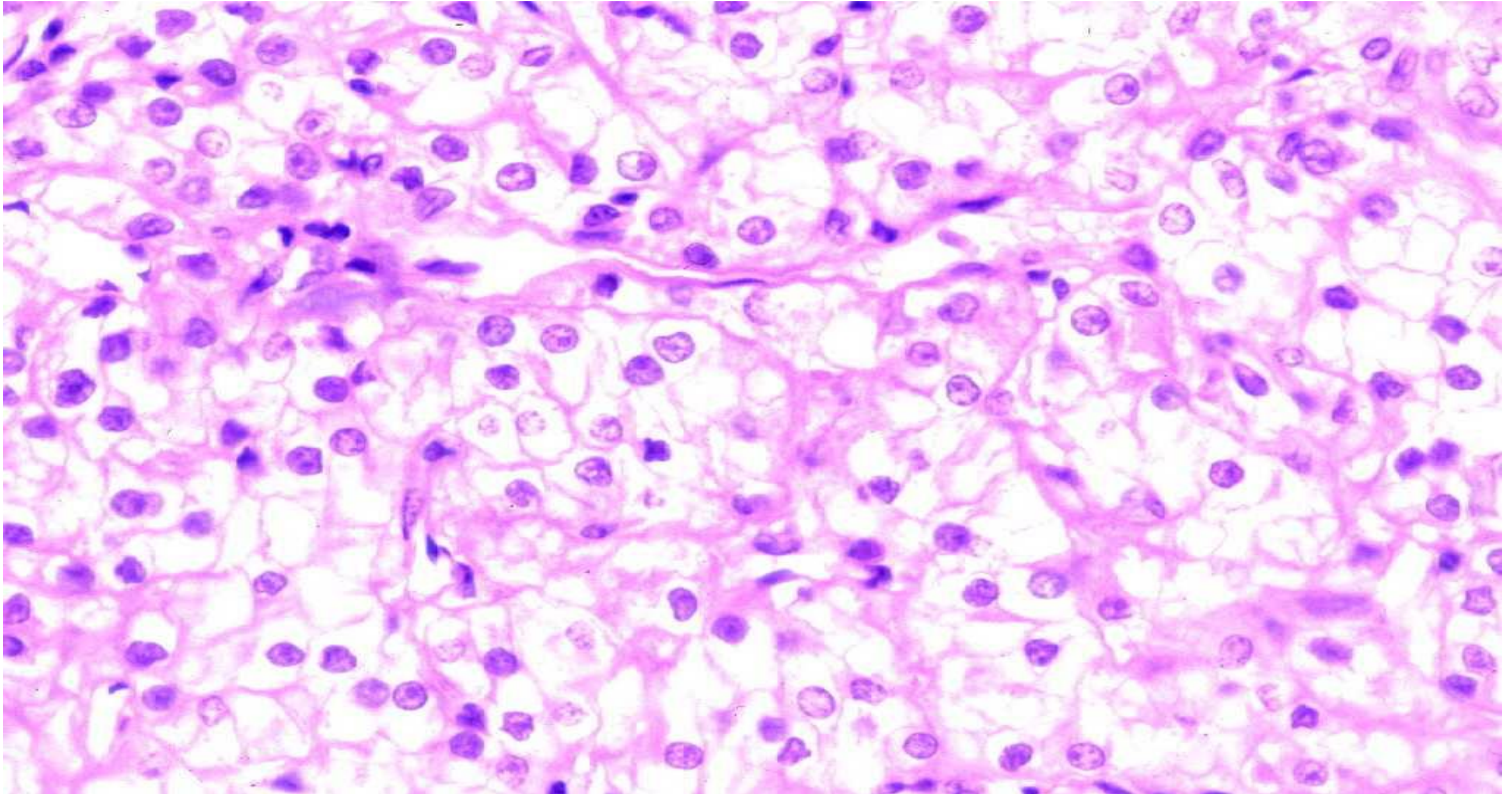


Cytologie d’un carcinome de la tyroïde

Cellules et noyaux avec des variations de taille et de forme. Des cellules à plusieurs noyaux sont fréquentes.



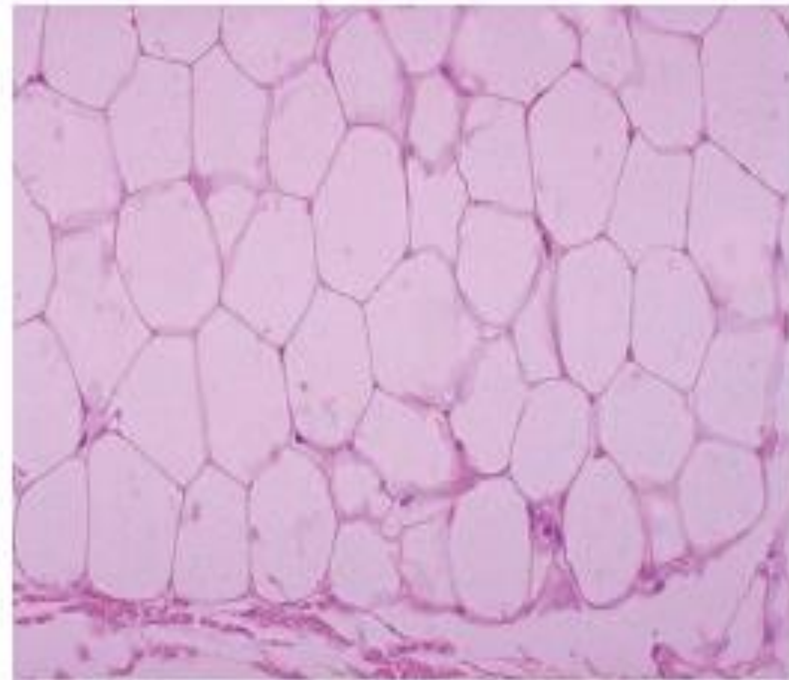
Accumulation de glycogène dans des cellules cancéreuses du rein



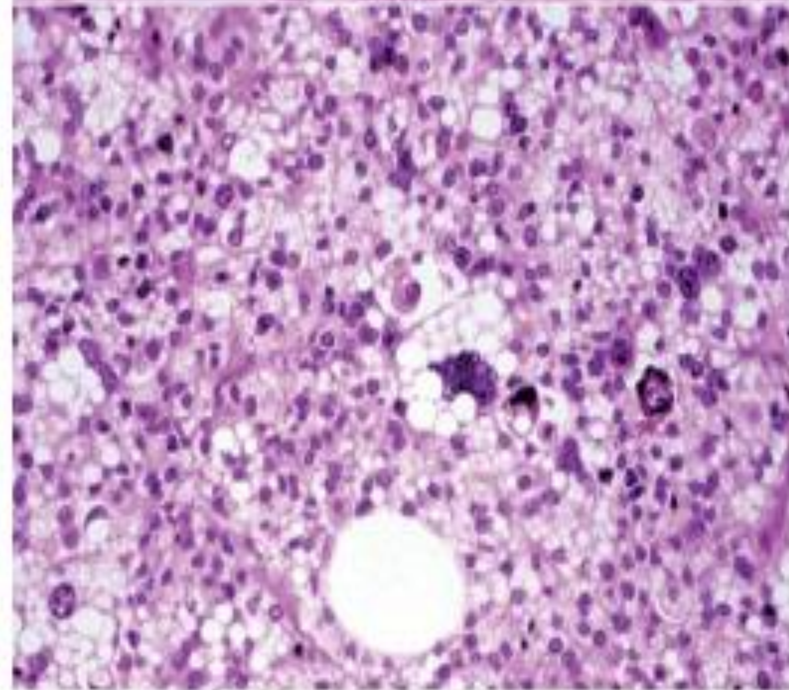
Adénocarcinome à cellules claires du rein : les cytoplasmes des cellules tumorales sont chargés de glycogène ce qui leur donne cet aspect clair

Différentiation tumorale

Liposarcome bien différentié (en haut) ou peu différentié (en bas)



Dans la forme peu différentiée, les grandes vacuoles lipidiques, caractéristiques des adipocytes, sont pratiquement absentes.



Stades du cancer

Les cancers peuvent être classés par **stade d'evolution** (on parle de **staging**).

•**Stade 0**: la tumeur est localisée (in situ)

•**Stade 1**: la tumeur est unique et de petite taille. (<2cm)

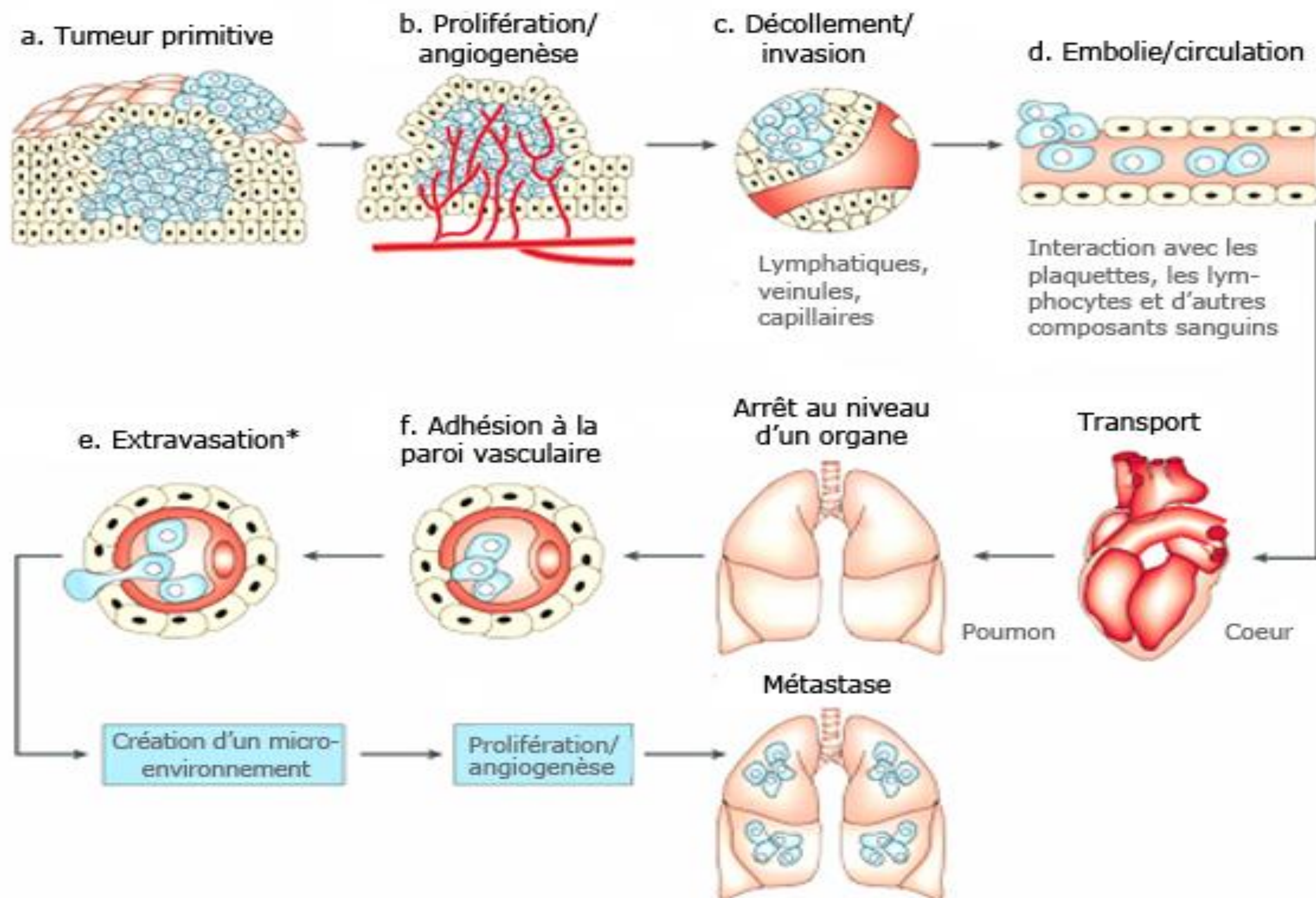
•**Stade 2**: la tumeur est plus volumineuse (entre 2 et 5cm)

•**Stade 3**: la tumeur envahit les ganglions lymphatiques ou les tissus avoisinants.

•**Stade 4**: présence de métastases dans d'autres organes à distance de la tumeur d'origine.

Stade du cancer selon la classification TNM

- Elle a été mise au point dans les année 1940 par le chirurgien Pierre Denoix puis elle a été remaniée au fil de temps.
- ***Le T désigne la taille (diamètre maximal) de la tumeur sur le site primitif.***
- ***Le N désigne l'atteinte ganglionnaire.***
- ***Le M concerne les métastases***



*Epanchement d'un liquide organique dans les tissus, par lésions de la paroi de l'organe où il est contenu normalement.

Grade du cancer

- Le **grade** est défini par l'apparence des cellules cancéreuses qu'on compare à celle des cellules normales. ... On utilise le terme différenciation pour désigner à quel point les cellules cancéreuses sont différentes.

Aspects pratiques

Diagnostic de cancer
•sur produits cytologiques

Frottis cervico-vaginaux (FCV)

Expectoration et aspiration bronchique

Liquides biologiques (urines, épanchements pleuraux, péritonéaux, LCR ..)

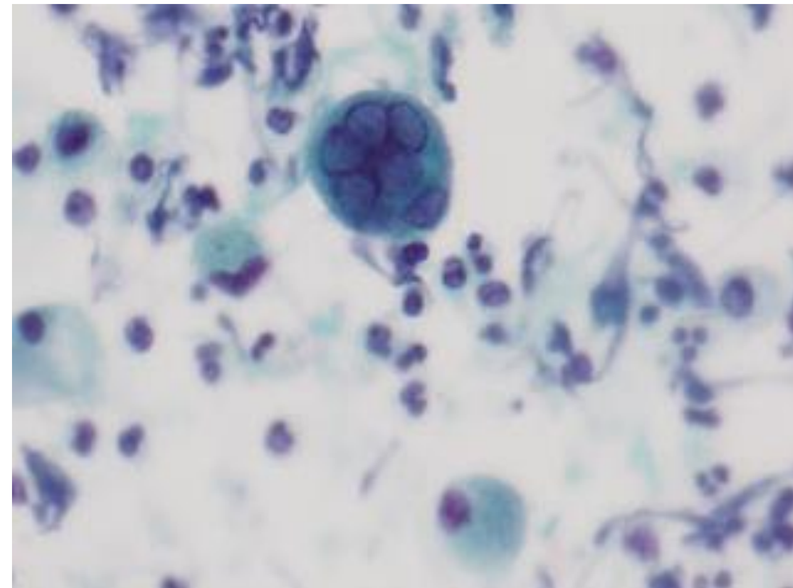
Ponction d'organe profond, de ganglion.

valeur d 'orientation +++
Un résultat cytologique positif doit toujours être confirmé par un examen histologique

MAIS

- Une cellule cancéreuse peut avoir un aspect morphologique normal
- Une cellule non cancéreuse peut avoir un aspect de cellule carcinomateuse
  - **cellule irradiée**
  - **cellule remaniée par une inflammation**
  - **cellule infectée par un virus**

Changement d'aspect cytologique d'une cellule épithéliale lors d'une infection **virale Herpes Simplex virus** (HVS)
-multinucléation
Margination de la chromatine



Type cellulaire et tumeurs associées

Cellule ou tissu origine	**Tumeur bénigne**	**Tumeur maligne**
	Tumeurs épithéliales	
Epithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoide
Epithélium urothélial	Papillome urothélial	Carcinome urothélial
Epithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
	Tumeurs conjonctives	
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellule musculaire lisses	Léiomyome	Leiomyosarcome
Cellule musculaire striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellule endothéliale	Angiome	Angiosarcome
Cellule cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome
	Tumeurs des tissus hématopoïétiques	
Lymphocytes		Syndrome lympho-prolifératifs Lymphome non Hodgkiniens
Myéloïdes		Syndrome Myéloprolifératifs

Le tissu cancéreux

Son étude repose sur l'examen histologique de 2 composantes.

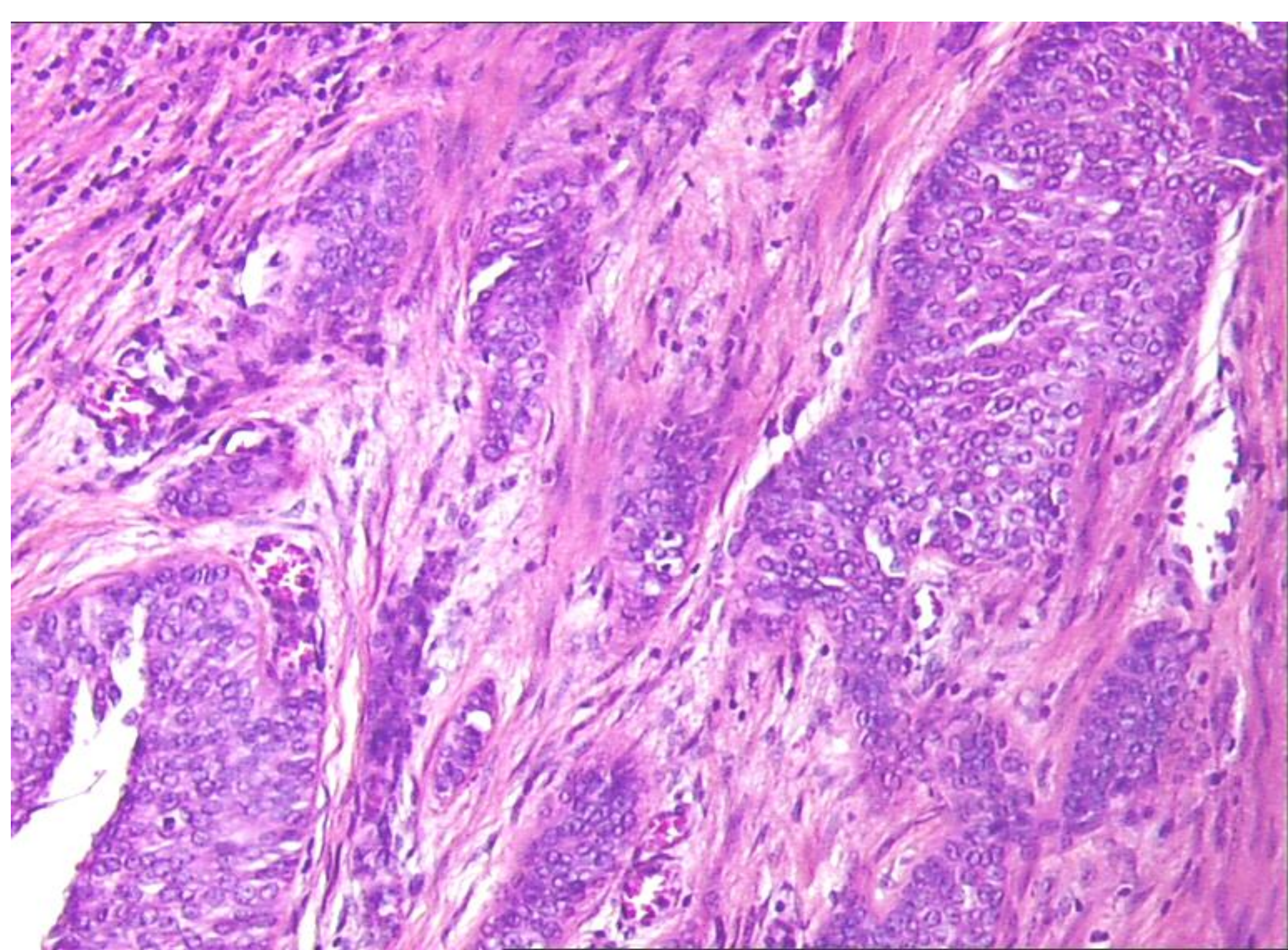
- Cellules tumorale et son architecture: agencement des cellules
- Stroma :Tissu conjonctif néoformé non tumoral

Le stroma

DEFINITION

Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire non tumoral présent dans tous les types de cancers invasifs (sauf les leucémies). Il est présent dans les métastases. Sa formation est induite par les cellules cancéreuses. Il assure le soutien et la nutrition des cellules cancéreuses.

Souvent appelé la « stroma-réaction ».



Différence entre tumeurs bénignes et malignes

Tumeurs bénignes	**Tumeurs malignes**
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissue d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellule régulières	Cellule irrégulière (cellule cancéreuse)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récidive locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récidive possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastase

Différence entre tumeurs bénignes et malignes

Exemple: mélanome

L'ABCDE du Mélanome

	A	B	C	D	E
	Asymétrie	Bords	Couleur	Diamètre	Évolution
NORMAL	Symétrique	Bords réguliers	Une seule couleur	Moins de <6mm	Grain de beauté normal
MÉLANOME	Asymétrique	Bords Irréguliers	Plusieurs couleurs	Plus de >6mm	Changement de taille, de forme et de couleur